



LA STB ET LES POUMONS

On sait depuis de nombreuses années que la sclérose tubéreuse (STB) pouvait induire des atteintes aux poumons. Selon trois études publiées en 2000-2001, entre 26 % et 39 % des femmes avec un diagnostic confirmé de STB ont des signes de lymphangioléiomyomatose (LAM), une complication décrite en détail ci-dessous (Costello et al., 2000; Franz et al., 2001; Moss et al., 2001). Plusieurs études plus récentes suggèrent que 42 % à 49 % des femmes adultes avec la STB auraient des atteintes aux poumons, soit un chiffre encore plus élevé que ce que l'on ne soupçonnait (Muzykewicz et al., 2009; Adriaensen et al., 2011; Cudzilo et al., 2013). À noter, nombreuses d'entre elles ne présentent aucun symptôme respiratoire d'importance.

En vertu de la fréquence de l'atteinte pulmonaire associée à la STB, le dernier rapport de la conférence de consensus sur la STB recommande à toute femme atteinte de STB, et âgée de 18 ans et plus, de passer une tomodensitométrie (« CT scan ») des poumons et des tests de la fonction respiratoire (Krueger et al., 2013).

Quelles sont les atteintes pulmonaires associées à la STB ?

Deux formes d'atteinte aux poumons ont été décrites :

1. Kystes pulmonaires, soit la lymphangioléiomyomatose (LAM)
2. Hyperplasie pneumocytaire multifocale nodulaire.

Celles-ci sont décrites en plus de détail ci-dessous.

Lymphangioléiomyomatose (LAM)

La LAM est une complication pulmonaire qui affecte quasi exclusivement la femme, généralement entre le début de la puberté et la ménopause. La LAM a déjà été rapportée chez des femmes plus âgées, mais il n'est pas clair à partir de quel âge elles étaient affectées. On ne sait pas non plus le nombre exact de personnes affectées. D'après les chercheurs scientifiques, il pourrait y avoir 300 000 femmes au monde vivant avec la maladie si on inclut les personnes affectées à la fois par la LAM et la STB ainsi que celles affectées par la LAM seule (quoique 60 % des gens avec une LAM « sporadique », soit sans autre symptôme de STB, ont aussi des tumeurs aux reins). Smolarek et ses collègues (1998) ont identifié des mutations du gène *TSC2* chez les personnes atteintes de LAM sporadique; autrement dit, la LAM proviendrait de mutations au même gène que la STB.

La LAM est causée par une prolifération anormale de cellules musculaires lisses qui envahissent les poumons, les voies respiratoires, et les vaisseaux sanguins et lymphatiques. La source de ces cellules n'est pas claire, bien que l'utérus et les angiomyolipomes soient des candidats possibles. Au fil du temps, ces cellules musculaires détruisent les poumons. Le passage de l'oxygène entre les parois des voies aériennes et des vaisseaux sanguins devient difficile. Cela empêche les poumons de fournir assez d'oxygène au restant du corps.

Pour mieux comprendre la « lymphangioléiomyomatose », on peut décomposer le mot. « Lymph- » se réfère aux vaisseaux lymphatiques, et « angio- » aux vaisseaux sanguins. Tous deux sont impliqués dans la maladie. « Léiomyo- » se réfère aux cellules de muscle lisse. La « léiomyomatose » désigne la survenue de multiples tumeurs de cellules de muscle lisse.

La LAM pulmonaire se reconnaît bien au CT scan. À l'examen sous microscope, les échantillons pulmonaires (prélevés lors de greffes) ont aussi une apparence particulière. Les poumons des gens affectés contiennent de multiples kystes remplis d'air (des poches d'air), dont la taille varie entre quelques millimètres et quelques centimètres. Ces kystes viennent petit à petit remplacer le motif dentelé du poumon normal. Les parois des voies respiratoires deviennent épaisses et difformes suite à l'infiltration de cellules musculaires anormales et de kystes.

La présence de **kystes pulmonaires** est un signe cardinal de la LAM. Les kystes peuvent ne produire aucun symptôme. Par contre, s'ils éclatent, il peut en

résulter un pneumothorax, c'est-à-dire, la présence d'air dans l'espace qui entoure les poumons. Le pneumothorax produit un essoufflement soudain et des douleurs à la poitrine. En ce cas-là, le patient doit se présenter immédiatement à la salle d'urgence la plus proche, afin de regonfler le poumon affaissé. Une procédure appelée pleurodèse est recommandée pour éviter que cela se reproduise à nouveau.

La personne qui a de nombreux kystes pulmonaires, soit une LAM grave, risque une insuffisance respiratoire et/ou une pression élevée dans les artères qui alimentent les poumons (hypertension artérielle pulmonaire).

Les hommes atteints de STB ont des taux élevés de kystes pulmonaires, pour la plupart sans symptômes respiratoires (Adriaensen et al., 2011; Ryu et al., 2012). Par contre, peu de biopsies étudiées étaient positives pour la LAM. On ne sait donc pas si les hommes atteints de kystes pulmonaires et de STB ont vraiment la LAM ou non.

La LAM pose un autre problème, soit la présence de « chyle » aux poumons, un liquide blanc grisâtre ou laiteux. Il s'accumule parce que les cellules LAM bloquent le drainage lymphatique (l'écoulement du liquide contenant du gras et des substances nutritives de l'abdomen vers les veines du cou). La complication s'appelle « chylothorax » ou « pleurésie chyleuse ». Si nécessaire, un drain pourra être mis pour écouler le chyle. Une intervention appelée pleurodèse sera peut-être suggérée pour éviter que cela se reproduise.

Hyperplasie pneumocytaire multifocale nodulaire

Les cellules qui tapissent les petits sacs d'air (alvéoles) dans le poumon s'appellent des « pneumocytes ». Chez l'individu atteint de STB, il peut arriver que certains pneumocytes se multiplient plus qu'à l'ordinaire (« hyperplasie ») et évoluent en petits « nodules ». Cette hyperplasie associée à la STB se produit avec fréquence égale chez l'homme et chez la femme. Elle ne produit généralement pas de symptômes. Toutefois, il est important d'en être conscient pour éviter que le médecin ne cherche une autre cause possible mais moins probable de ces nodules.

Comment diagnostiquer l'atteinte pulmonaire associée à la STB ?

L'atteinte pulmonaire de la STB peut être difficile à diagnostiquer parce que les symptômes précoces sont similaires à l'asthme, à l'emphysème, et à la bronchite. Par contre, certains symptômes peuvent évoquer la LAM chez la personne atteinte de STB : un poumon affaissé (pneumothorax), de l'eau aux poumons, de l'essoufflement, ou des douleurs à la poitrine. Souvent, l'individu atteint de STB ne manifeste aucun symptôme de la LAM qui l'affecte.

L'imagerie par tomodensitométrie (« CT scan ») des poumons est le principal outil pour diagnostiquer les manifestations pulmonaires de la STB. Les tests sont répertoriés ci-dessous :

1. **La radiographie des poumons** : La radiographie des poumons (rayons X) est une procédure simple qui montre une image des poumons et de la cage thoracique. La radiographie est utilisée pour diagnostiquer le pneumothorax et la présence de liquide autour des poumons. Les kystes qui évoquent la LAM sont cependant difficiles à voir à la radiographie; ainsi cette forme d'imagerie n'est pas suffisante au diagnostic.
2. **Tests de fonction respiratoire** : Les tests de fonction respiratoire, aussi appelés tests de fonction pulmonaire, incluent la spirométrie. L'individu doit respirer par la bouche dans un appareil (spiromètre) qui mesure le volume d'air dans les poumons à l'inspiration et à l'expiration. Certains tests mesurent aussi les gaz artériels, soit la circulation d'oxygène des poumons aux vaisseaux sanguins. Parce que différents problèmes pulmonaires peuvent affecter la fonction respiratoire, ces tests ne suffisent pas au diagnostic de la LAM. Par contre, ils offrent un indice de la fonction des poumons et servent au dépistage ou au suivi pour mesurer l'évolution de la maladie avec le temps.
3. **Les analyses de sang** : Avec une prise de sang, on peut mesurer le niveau de VEGF-D dans le sang. Ce marqueur peut être élevé chez les femmes atteintes à la fois de STB et de LAM.
4. **La tomodensitométrie haute résolution** : La tomodensitométrie haute résolution (appelée TDM-HR, « high-resolution CT scan », ou HRCT)

est l'imagerie la plus utile pour diagnostiquer la LAM ou l'hyperplasie pneumocytaire multifocale nodulaire. Le scan des poumons permet de détecter la présence de kystes à paroi fine et/ou de nodules. Le scan de l'abdomen permet de visualiser les reins et de détecter la présence de tumeurs (angiomyolipomes) sur les reins chez l'individu atteint de STB ainsi que chez celui atteint de LAM sporadique.

5. **Biopsie du poumon** : La biopsie du poumon n'est utilisée qu'en dernier ressort pour le diagnostic de la LAM. La procédure consiste à prélever quelques échantillons de tissu pulmonaire pour les étudier au microscope. La biopsie peut être réalisée soit par bronchoscopie sous anesthésie locale, soit par thoracoscopie sous anesthésie générale. La thoracoscopie implique une incision par l'extérieur du thorax, entre les côtes, et doit être faite à l'hôpital. En général, la femme atteinte de STB qui a des kystes caractéristiques aux poumons visibles au CT scan n'a pas besoin de biopsie pour établir le diagnostic de la LAM.

Suivi

1. **Tests de fonction respiratoire** : Les tests de fonction respiratoire sont réalisés à intervalles réguliers chez la personne atteinte de STB qui a kystes pulmonaires, soit au moins une fois par an. Chez le patient qui a des symptômes, l'intervalle peut être plus rapproché.
2. **Analyses de sang** : Chez l'individu atteint de LAM avancée, une analyse des gaz artériels peut indiquer si les poumons donnent suffisamment d'oxygène.
3. **Tomodensitométrie haute résolution** : Le scan des poumons peut être répété pour évaluer l'évolution des kystes pulmonaires. Les lignes directrices du Consensus sur la STB suggèrent un scan tous les 5-10 ans pour la femme dont le scan initial était normal et qui reste sans symptômes. Pour celle qui a des symptômes de LAM ou un nombre important de kystes au scan, les lignes directrices suggèrent un scan tous les 2-3 ans ou même plusieurs fois par an si nécessaire.

Traitement

Chez le patient dont l'atteinte pulmonaire est modérée ou grave, la rapamycine (sirolimus, Rapamune®) pourrait stabiliser la fonction respiratoire, selon les recherches de McCormack et al. (2011). Cependant, selon l'essai clinique *Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus* (MILES), l'effet ne durerait que pendant la prise du médicament : une fois le traitement arrêté, la fonction respiratoire reprenait sa chute. On ne sait pas non plus si la prise de rapamycine est sécuritaire pendant de nombreuses années, ni si elle est efficace pour la LAM légère. De plus, la plupart des patients dans l'essai MILES avaient la LAM sporadique; ainsi, il est difficile de savoir si les résultats sont applicables à ceux qui ont aussi la STB.

L'évérolimus, médicament semblable au sirolimus, est fréquemment utilisé pour traiter les tumeurs du rein et du cerveau chez les personnes atteintes de STB. La plupart des médecins se servent des deux médicaments de façon interchangeable pour traiter la LAM associée à la STB. Mais les deux médicaments sont-ils aussi efficaces l'un que l'autre ? Un petit essai clinique sur l'usage de l'évérolimus pour la LAM tentera de répondre à la question; les résultats sont en voie de publication.

Pour les problèmes chyleux associés à la LAM, l'évérolimus et le sirolimus sont efficaces.

Puisque la LAM touche les femmes en âge de fertilité, les médecins ont pensé que l'hormone œstrogène était peut-être impliquée dans la croissance anormale des cellules musculaires lisses qui caractérise la maladie. On n'a pas encore trouvé de preuve définitive pour prouver cette association. Toutefois, par mesure de précaution, il est recommandé aux femmes atteintes de STB d'éviter les médicaments à base d'œstrogène.

Naturellement, comme pour toute maladie pulmonaire, il est important d'éviter le tabac et la fumée.

Les inhalateurs peuvent être utiles pour certains patients atteints de la LAM qui souffrent de symptômes semblables à l'asthme : respiration sifflante et manque de souffle de temps à autre. La thérapie à l'oxygène pourrait devenir nécessaire si la maladie continuait à s'aggraver et que la fonction pulmonaire devenait diminuée. La personne ayant souffert un pneumothorax pourrait nécessiter une intervention chirurgicale pour prévenir des récurrences à l'avenir. La transplantation pulmonaire est considérée comme dernier ressort pour la LAM.

Protocoles de recherche sur la LAM et la STB

Plusieurs projets de recherche sont en cours aux cliniques de STB et de LAM. Certains hommes et femmes atteints de STB et de LAM pourraient être admissibles à participer aux essais cliniques des National Institutes of Health (NIH) à Bethesda, MD, USA. Vous pouvez contacter la LAM Foundation (www.thelamfoundation.org) pour des mises à jour sur les projets de recherche et les essais cliniques sur la LAM.

Résumé. La santé des poumons chez la femme atteinte de STB

Considérations pour toute femme adulte atteinte de STB
<ul style="list-style-type: none">• Obtenez des renseignements et des conseils médicaux sur l'atteinte possible aux poumons et sur les signes et symptômes associés
<ul style="list-style-type: none">• Évitez tout médicament à base d'œstrogène
<ul style="list-style-type: none">• Évitez le tabac et l'exposition à la fumée secondaire
<ul style="list-style-type: none">• Passez un test de dépistage par CT à haute résolution à l'âge de 18-21 ans et tous les 5-10 ans par la suite
<ul style="list-style-type: none">• Passez des tests de fonction respiratoire dès l'âge de 18 ans, à chaque année si possible
<ul style="list-style-type: none">• Considérez une prise de sang pour dépister le niveau de VEGF-D dans le sang, après l'âge de 18 ans
<ul style="list-style-type: none">• Obtenez le vaccin contre la grippe chaque année
Considérations pour toute femme atteinte de LAM confirmée
<ul style="list-style-type: none">• Obtenez des conseils supplémentaires sur les symptômes et la prise en charge du pneumothorax et du chylothorax

<ul style="list-style-type: none"> • Obtenez des conseils sur la grossesse et le voyage par avion
<ul style="list-style-type: none"> • Passez des tests de fonction respiratoire tous les 6-12 mois, selon la gravité et l'évolution de la maladie
<ul style="list-style-type: none"> • Passez des tests de dépistage pour l'hypoxémie – au repos, au sommeil, suivant l'exercice; considérez la prise d'oxygène supplémentaire s'il le faut
<ul style="list-style-type: none"> • Considérez une prise de sang pour dépister le niveau de VEGF-D dans le sang
<ul style="list-style-type: none"> • Considérez avec votre médecin la thérapie à la rapamycine
<ul style="list-style-type: none"> • Considérez une évaluation pour greffe de poumon si les résultats des tests de fonction respiratoire démontrent un FEV₁ < 30 %, ou une dyspnée ou une hypoxémie invalidante
<ul style="list-style-type: none"> • Obtenez le vaccin contre la pneumonie

Références

Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M (2011). Radiological evidence of lymphangioliomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol.* 66(7):625-8.

Costello LC, Hartman TE, Ryu JH (2000). High frequency of pulmonary lymphangioliomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc.* 75:591-4.

Cudzilo C, Szczesniak RV, Brody AS, Rattan M, Krueger DA, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX, and Young LR (2013). Lymphangioliomyomatosis Screening in Women with Tuberous Sclerosis Complex. *Chest.* 144(2): 578-85.

Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, Sethuraman G, Colby TV, Kwiatkowski DJ, McCormack, FX (2001). Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioliomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 164(4):661-8.

Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group (2013). Tuberous sclerosis complex surveillance and management:

recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 49(4):255-65.

McCormack F, Inoue Y, Moss J, et al (2011). Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 364:1595-1606.

Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litztenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, Hedin CJ, Hunsberger S, Kristof AS (2001). Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med.* 164(4):669-71.

Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, Numis AL, Rajagopal J, Thiele EA (2009). STB1 and STB2 mutations in patients with lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J MedGenet.* 46(7):465- 8.

Roach ES, Gomez MR, Northrup H (1998). Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 13:624-8.

Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, Finlay GA, Olson EJ, Ruoss SJ, Maurer JR, Raffin TA, Peavy HH, McCarthy K, Taveira-Dasilva A, McCormack FX, Avila NA, Decastro RM, Jacobs SS, Stylianou M, Fanburg BL, NHLBI LAM Registry Group (2006). The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 173(1):105-11.

Ryu JH , Sykes AM , Lee AS , Burger CD (2012). Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir Med.* 106(11):1586-90.

Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP (1998). Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by STB2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Human Genetics.* 62:810-15.

[Resources](#)

American Lung Association

Téléphone : 1-800-LUNGUSA (1-800-586-4872)

Pour parler à un spécialiste des poumons, contacter le « HelpLine » de l'American Lung Association : 1-800-548-8252

www.lungusa.org

American Thoracic Association

61 Broadway, 4th Floor

New York, NY 10006

Téléphone : 212-315-8600

www.thoracic.org

The LAM Foundation

10105 Beacon Hills Drive

Cincinnati, OH 45241

Téléphone : 513-777-6889

www.thelamfoundation.org

Texte révisé et mis à jour par Lisa R. Young, MD, Vanderbilt University, Nashville, TN, et Frank McCormack, MD, University of Cincinnati, novembre 2013.

Traduction française et révisions : Danielle Buch, Rédactrice/éditrice médicale et scientifique, Unité de recherche clinique appliquée, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada; mars 2015.

*** Cette publication de Tuberous Sclerosis Alliance procure des renseignements de base sur la sclérose tubéreuse (STB). Elle n'est pas destinée à donner quelque avis médical ou autre. Ce document ne constitue pas un avis médical. Le lecteur ne doit prendre aucune démarche concernant le traitement sans l'avis préalable d'un médecin ou autre professionnel de la santé. La TS Alliance ne favorise aucun traitement, plan de thérapie, institution ou plan de santé.*

© 2013 Tuberous Sclerosis Alliance, 801 Roeder Road, Suite 750, Silver Spring, MD 20910
www.tsalliance.org * (800) 225-6872 * info@tsalliance.org